

氏名	ふじみつ りつこ 藤光 律子		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	乙第1633号		
学位授与の日付	平成28年9月27日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当（論文博士）		
学位論文題目	Homogeneously enhancing breast lesions on contrast enhanced US: differential diagnosis by conventional and contrast enhanced US findings (乳腺病変の造影超音波における均一濃染病変の検討：通常超音波と造影超音波による鑑別診断)		
論文審査委員	(主査) 福岡大学	教授	桑原 康雄
	(副査) 福岡大学	教授	岩崎 昭憲
	福岡大学	講師	吉永 康熙

内容の要旨

【はじめに】

造影超音波（以下CEUS）の濃染所見やTime intensity curve（以下TIC）について良悪性の鑑別の有用性についての報告を散見する中、鑑別に有用であったとの報告では、均一濃染は良性が多く、悪性は辺縁濃染に見られる、としている。一方、悪性病変には辺縁濃染は認めるが、良性病変に於いては均一濃染とは限らない等、一定の見解が得られていない。実際、臨床の場で濃染所見が均一濃染であっても悪性病変である事にしばしば遭遇することもある。また、均一濃染病変の検討を検索したが、まとまった報告は見られなかった。そこで、今回CEUSの均一濃染病変についての検討を行なった。

【目的】

乳腺病変のCEUSにおける均一濃染所見における臨床病理学的検討、及び通常超音波検査と造影超音波検査との良悪性の鑑別の検討を行った。

【対象と方法】

対象は、2012年10月から2015年8月まで乳腺病変に対してCEUSを行った134症例161病変中、均一濃染を呈した73病変をretrospectiveに検討した。

造影超音波の方法は、通常超音波検査を施行後、9MHzのプローベにて関心領域の断面を固定し、ソナゾイドを0.015mg/Kgを右腕正中より静注した。その後、生食にてフラッシュを行い、90秒間観察を行った。観察後、造影直前の低エコー領域全体をROIで囲み、TICを作成した。これよりAxk値（濃染開始時のグラフの傾き）、AS（濃染開始時とピーク時までの傾き）、TTP（濃染開始からピークまでの時間）を算出した。また、ピーク時濃染所見を3 typeに分類した。Type 1は低エコー濃染部が周囲組織濃染と等輝度を呈

したもの、type 2 は低エコー域に一致して周囲組織より明瞭に高輝度を呈したもの、type 3 は低エコー域より濃染範囲が更に広く高輝度を呈したもの、とした。

通常超音波による所見をmass lesion はBI-RADS 2013 を、non-mass like lesion はKo KH 等の分類を使用し、5段階に分類した。Score1、2 は良性、良性疑い、score 3 良悪性の鑑別困難、score 4、5 は悪性疑い、悪性とした。Mass lesion の良悪性の分類は、それぞれの所見を合わせて総合的に判断しscore 化した。

【結果】

1, 73 病変の内訳は、平均年齢53.2 才、病理組織像はFibroadenoma/phyllodes tumor 10 病変、Intraductal papilloma(以下IP) 12 病変、Non-specific benign lesions (以下NSBL) 9 病変、Ductal carcinoma in situ 9 病変、Invasive ductal carcinoma(以下IDC) 23 病変であり、悪性が42 病変 (58%) を占めていた。通常超音波による平均最大径は15.4mm、病理学的検索は細胞診4 病変、針生検19 病変、外科的切除50 病変であった。

2, 均一濃染病変73 病変のScore の内訳は、Mass lesion のscore 1,2,3,4,5 は、2 病変、1 病変、12病変、27 病変、7 病変であった。Non-mass like lesion のscore1,2,3,4,5 は、0 病変、0 病変、6病変、10 病変、8 病変であった。Score 1,2 の病変は、全例mass lesion で、良性であった。Score3 の良性病変は77.8% (14/18)であった。Score 4 では、悪性が62.1%(23/37)であり、Score 5 の15 病変は、全例悪性病変であった。通常超音波検査による診断率は、score 4,5 を悪性とした場合、その感度は90.5%、特異度は54.8%、正診率75%であった。

3, 良悪性と濃染パターン及びTIC を検討した。良性病変のType 1 は14 病変、type 2 は17 病変、type 3 は0 病変、悪性のType 1 は23 病変、type 2 は11 病変、type 3 は8 病変であった。濃染パターンは良悪性間に有意差が認められ、特にtype 3 の8 病変は全例IDC であった。TIC では良悪性間に有意差は認めなかった。

各病理組織間と濃染パターン及びTIC を検討した。各組織間の鑑別では、単変量解析ではAxk値でIP とNSBL の良性間に、濃染パターンに有意差が見られたが、多変量解析では濃染パターンのみに有意差を認めた。

4, 通常超音波所見のScore 分類と濃染パターンとの関係を検討した。全例IDC であった濃染パターンtype 3 は、悪性と考えられたScore 4,5 にそれぞれ6 病変と2 病変認められ、造影超音波検査を行う事による診断の変更は認めなかった。

【考察】

自験例の均一濃染73 病変の検討では、均一濃染病変の約60%は悪性病変を認め、造影前のConv. USでは約75%の良悪性の診断が可能であった。このうちscore 3 とした病変は、全体の1/4 (18/73) を占めていた。濃染タイプ別に分類して検討を行ったところ、Type 3 は全例浸潤癌に認められた。

諸家の報告においても、浸潤癌辺縁の周囲組織への浸潤部位 (乳管内進展や間質浸潤) は腫瘍血管の新生が見られており、同部位に一致して造影されるのが悪性病変の特徴的

所見とされ、自験例の所見と一致していた。このType 3 は、Conv. US では悪性を示唆するScore 4,5 に認められ、score 3 には認めなかった。TIC の検討では、Axk に有意差が見られ、組織間ではIP とNSBL 間に有意差が見られた。Axk はIP が高く、NSBL は低く、NSBL には乳腺症や硬化腺症、慢性乳腺炎などの良性病変であった。この様にAxk は、良悪性の鑑別に関与するものではなかった。

【結論】

乳腺造影超音波検査の均一濃染所見に約半数に悪性が認められ、均一濃染所見でも、悪性は念頭に置くべきである。また、造影超音波による良悪性の鑑別に向上は認められず、乳腺病変の良悪性の鑑別には通常超音波所見の詳細な検討が必要と考えられた。

審査の結果の要旨

乳腺病変の造影超音波における均一濃染はこれまでの報告では良性所見と考えられていたが、臨床においては必ずしも良性ではない病変を経験する。本研究は均一濃染病変に注目し、後方視的に本所見の良悪性の鑑別における意義を通常超音波検査および病理所見と対比することにより検討したものである。本論文は、Japanese Journal of Radiology の2016年5月にonline publicationされている。

対象は造影超音波を施行した乳腺腫瘍患者134症例の161病変中、均一濃染を呈した73病変である。検討方法は画像所見から均一濃染を3つのパターンに分類し、さらに造影剤投与後のtime intensity curve (時間信号強度曲線) を解析した。結果は均一濃染を呈した73病変中、良性病変は31例(42%)、悪性は42病変(58%)であり、均一濃染は必ずしも良性を示唆する所見ではないという結果であった。また、均一濃染を3 type に分類して検討した結果では通常超音波検査での低エコー域より濃染範囲が更に広く高輝度を呈したtype 3のみが悪性病変を示唆する所見であり、浸潤癌辺縁の周囲組織への浸潤や腫瘍血管の新生による所見であると考察している。ただし、type3の病変は全例が通常超音波検査でも悪性と診断され、良悪性の鑑別には通常超音波所見の詳細な観察が必要である。時間信号強度曲線に関しては良悪性の鑑別に有効ではなかった。

1. **斬新さ:** これまで良性所見と考えられていた乳腺造影超音波における均一濃染を示す病変が必ずしも良性を意味しないことを明らかにしたことであり、これまでに同様の報告はない。

2. **本論文の重要性:** 乳腺病変において超音波検査はマンモグラフィ同様にきわめて重要な検査であり、造影超音波所見の背景病理と臨床的意義を明らかにすることの意義は大きいと考えられる。
3. **研究方法の正確性:** 全例が病理所見に基づいて診断されており、最終診断の正確性が高いと考えられる。超音波所見に関しても診断基準が表により明確に示されている。統計解析についても多変量解析等が適切に使用されており、信頼性は高いと考えられる。
4. **表現の明確さ:** 本研究の発表において対象、方法、結果、症例を表や図を用いて明確に表現しており、解析法も理解しやすいよう配慮されている。考察についても詳細に行われている。

5. 主な質疑応答:

Q「超音波造影剤の乳腺病変への保険適応では病変のサイズは関係あるか？」

A: サイズは関係なく、乳腺病変であれば適応となります。

Q「造影超音波による転移リンパ節の評価は可能か？」

A: 2つの方法があり、一つはRIや色素法によるセンチネルリンパ節検査と同じようにソナゾイドを乳輪皮下に注入し、リンパ節の造影所見を観察する方法です。もう一つは今回のように静注によりリンパ節のクーパー細胞に取り込ませる方法ですが、転移巣は造影されません。

Q「再発病変の評価は可能か？」

A: 再発に対しての使用経験はありませんが、病変が血管に富む場合には検出可能と思われます。

Q「化学療法や放射線療法後には造影超音波画像所見はどのように変化するか？」

A: 放射線療法後では一過性に濃染される可能性があります。化学療法では腫瘍血管の退縮を画像化することが可能です。

Q「引用論文の多くは中華系の筆者が多いが、アジアで多くされている検査ですか？」

A: 検査自体は欧米でも行われているが、欧米の雑誌でも中華系の筆者の報告が多い。これらの報告では、良性病変の大部分は線維腺腫であり、症例にかなりの偏りがみられる。

Q「今回の論文では均一濃染病変の58%が悪性であったと報告しているが、本邦でコンセンサスを得られているのか？」

A: 均一濃染病変は良性であるとの報告が出ているため、一般的には認識されていない。

Q「そういう意味では、新しいデータとなるか？」

A: 均一濃染のまとまった報告は検索した限りではなく、新しい知見と考えています。

Q 「均一濃染を3つのタイプに分類しているが、この分類は独自のものか？」

A: 今回の検討のために作成した独自の分類です。

Q 「造影超音波検査は血流を反映したものであるが、超音波では組織型まで診断が求められる。造影超音波と組織型との相関は？」

A: 均一濃染病変は細胞密度が高い病変が多い。浸潤癌とされている病変でも大半が乳管内病変であり、浸潤部は一部です。組織型では、いわゆる乳頭腺管癌やDCISが多い。

Q 「不均一濃染、いわゆる悪性度の高い硬癌などは対象に入っていないか？」

A: 典型的硬癌の場合は、辺縁濃染所見を呈することが多いと思います。

Q 「進展範囲の評価は？」

A: 通常超音波で病変の周囲に halo や前方境界線断裂などの所見がみられるものは造影超音波では type 3 の濃染が見られ、周囲への進展の評価に関して両者で大きな差はありません。ただし、通常超音波で score 4 にも type 3 の病変が含まれており、このような症例では halo が不明なことがあり、造影超音波を追加することにより周囲浸潤が検出可能と思われる。

Q 「乳癌部分切除の際に術前マーキングで造影超音波を行った場合の評価は？」

A: 術前マーキングの際に造影超音波を行う意義は少ないと思います。

Q 「ソナゾイドの保険適用で腫瘍性病変とあったが、腫瘍でないとダメか？」

A: 乳腺病変であれば保険適応となります。

Q 「ソナゾイドの副作用で心肺機能障害となっているが、その理由は？」

A: 心、肺にシャントが有る場合は禁忌となっています。問診では聞いているが、自験例で問題があった症例は経験していません。

Q 「造影超音波ではプローベ断面像のみの検索となるため、病変全体の状態の把握が出来ないのでは？」

A: その通りです。全体が観察できないことが、超音波の欠点です。全スキャンが可能であれば、病変の進展範囲などが把握可能となると考えられます。

Q 「画像データ保存は？」

A: 動画で保存しています。再度見直すことが可能です。

Q 「今回、均一濃染を呈した症例のみが対象となっており、良悪性の鑑別には役に立たないとなっているが、全例での検討では良悪性の鑑別に関してどうか？」

A: 全体を見ると、リング状濃染はほぼ癌病変であり、一部炎症性変化が良性病変で見られる。ただし、この場合も通常超音波で悪性を疑わせる所見を呈するものが多い印象があり、同様の結果と思われます。

Q 「通常USでScore 3,4を呈した病変のみに絞っても同様の結果か？」

A: 均一病変の type 3 の濃染所見は、Score 4 のみに認めており、同様の結果と考

えます。

Q 「今後も持続して検査を行うのか？」

A: 症例数を増やして、さらに検討を行う予定です。

Q 「今回の報告と他の造影超音波の結果が異なるのは、背景が違うからか？」

A: 引用した論文では良性病変は線維腺腫が大部分、論文によっては良性病変が全て線維腺腫というのがある。自験例では、良性病変には線維腺腫、乳管内乳頭腫、乳腺症などの良性病変を含んでおり、対象が異なります。また、Time intensity curve に於いても ROI の設定方法が異なっている。自験例では病変部の低エコー全体を囲んでいるが、文献によっては濃染が一番強い部分に ROI を設定している等の違いがある。

Q 「TIC のカーブは直線ではないが、傾きはどのように計測しているか？」

A: ROI を設定すると自動で値が算出されて出てくるようになっている。誰がしても同じ結果になる。

Q 「傾きは注入速度で変わるとは思いますが、注入法は？何秒ぐらいで注入しているのか？」

A: 手動で入れているため、正確な病数は不明。ただし、造影剤を注入後、生食を急速注入すると気泡の崩壊がおきるため、ゆっくり生食でフラッシュするようにしている。

Q 「MRI でも造影剤注入後に同様の評価が可能と思いますが、何か意見はありますか？」

A: 今回は検討していないが、MRI より造影超音波の方が有用であるとの報告がある。しかも簡便な検査方法である。

Q 「検査を行う人の技術の差は関与するか？」

A: プローベの当て方にコツがあります。

申請者は上記質問のすべてにおおむね明快地に回答し、また自らの意見を述べた。

以上、本論文は、臨床データを基に正確な解析を行い、乳腺腫瘍患者の診療に寄与する貴重な新しい知見を明確に報告したものであり、学位論文に値すると評価された。